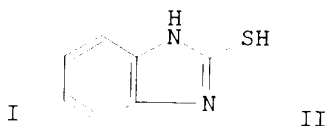
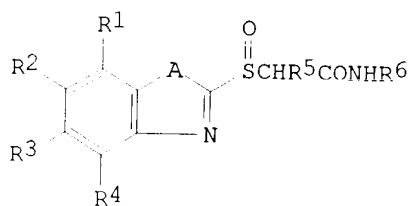


L6 ANSWER 7 OF 8 MARPAT COPYRIGHT 2000 ACS  
 ACCESSION NUMBER: 117:191838 MARPAT  
 TITLE: Preparation of (benzimidazolesulfinyl)acetamide  
 derivatives as antiulcer agents  
 INVENTOR(S): Hirai, Koichi; Iwano, Yuji; Tabata, Keiichi  
 PATENT ASSIGNEE(S): Sankyo Co., Ltd., Japan  
 SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 18 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: Japanese  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
	-----	----	-----	-----	-----
GI	JP 04139172	A2	19920513	JP 1990-263301	19901001



AB The title compds. [I; R1-R4 = H, alkyl, alkoxy, (protected) OH, (substituted) NH2, (protected) SH, halo, aralkyl; R5 = H, alkyl, aryl; R6 = alkyl, (substituted) aryl, aralkyl, heteroaryl, etc.; A = O, S, NR7 wherein R7 = H, alkyl] are prepd. NaOMe-MeOH was added dropwise to a soln. of 2.2 g mercapto compd. II and 3.4 g p-MeOC6H4NHCOCH2Cl in MeOH under cooling and the mixt. was stirred at room temp. to give 4 g sulfide, which was oxidized with m-ClC6H4CO2OH to give 85% I (R1-R5 = H, R6 = p-MeOC6H4, A = NH) (III). III showed IC50 of 0.8 .mu.g/mL in vitro against H+,K+-ATPase.

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-139172

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>

識別記号

室内整理番号

④公開 平成4年(1992)5月13日

C 07 D 235/28

A 61 K 31/415

31/42

31/425

31/44

C 07 D 263/58

277/74

401/12

// C 12 N 9/99

AED

ACL

7180-4C

7475-4C

7475-4C

7475-4C

7252-4 C

7624-4C

9164-4C

8829-4 C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全18頁)

⑤4発明の名称  $\alpha$ -スルフィニル置換アセトアミド誘導体

②特 願 平2-263301

②出願平2(1990)10月1日

②	明 者	平 井	功 一	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
②	明 者	岩 野	雄 次	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
②	明 者	田 端	敬 一	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
①	出 願 人	三 共 株 式 会 社			東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
④	代 理 人	弁理士 大野 彰夫			

## 明細書

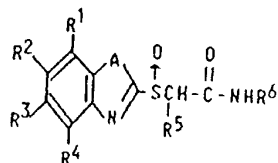
## 1. 【発明の名称】

 $\alpha$ -スルフィニル置換アセトアミド誘導体

## 2. 【特許請求の範囲】

( 1 ) 【 請 求 項 1 】

### 一般式



( I )

〔式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なつて、水素原子又は下記置換基群 A より選択される基を示し、

R<sup>6</sup> は、水素原子、低級アルキル基又はアリール基を示し、

R<sup>1</sup> は、低級アルキル基、アリール基、下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換され

たアリール基、アラルキル基、下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアラルキル基、ヘテロアリール基又は下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール基を示し、

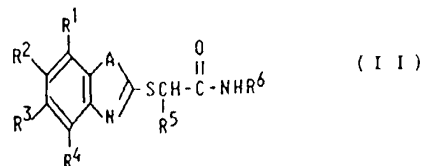
A は、酸素原子、硫黄原子又は一般式  $\text{NR}'$  で表される基（式中、 $\text{R}'$  は、水素原子又は低級アルキル基を示す。）を示す。】 で表わされる化合物及びその塩。

「置換基群 A」

低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、保護された水酸基、アミノ基、置換されたアミノ基、保護されたアミノ基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、ハロゲン原子及びアラルキル基

(2) 【請求項2】

一般式



〔式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なつて、水素原子又は下記置換基群 A より選択される基を示し、

$R^5$  は、水素原子、低級アルキル基又はアリール基を示し、

$R^6$  は、低級アルキル基、アリール基、下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基、アラルキル基、下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアラルキル基、ヘテロアリール基又は下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール基を示し、

A は、酸素原子、硫黄原子又は一般式  $NR^7$  で

2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-メトキシ-(1H)-ベンズイミダゾール (オメブラゾール) [特開昭54-141783号公報記載の化合物] が、胃酸分泌の最終段階に関与する酵素である  $H^+$ 、 $K^+$ -アデノシントリフォスファターゼ (以下、 $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase と略記する。) を阻害することによって、胃酸分泌を抑制し、抗潰瘍剤として臨床で有効であることが知られている。

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、 $\alpha$ -スルフィニル置換アセトアミド誘導体の合成とその薬理活性について、永年に亘り鋭意研究を行なった結果、本発明の化合物 (I) が、上記の既知のオメブラゾールに比べ、より強い、 $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase 酵素阻害活性を有し、優れた薬剤となることを見出し本発明を完成した。

表される基 (式中、 $R^7$  は、水素原子又は低級アルキル基を示す。) を示す。〕で表わされる化合物及びその塩。

「置換基群 A」

低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、保護された水酸基、アミノ基、置換されたアミノ基、保護されたアミノ基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、ハロゲン原子及びアラルキル基

3. 【発明の詳細な説明】

【目的】

【産業上の利用分野】

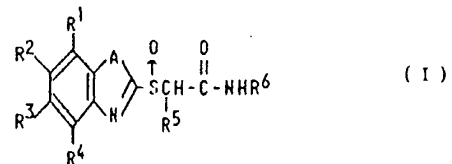
本発明は、優れた、胃酸分泌抑制作用及び抗潰瘍作用を有する、新規な  $\alpha$ -スルフィニル置換アセトアミド誘導体又はその塩及びその合成中間体に関する。

【従来の技術】

【構成】

本発明の新規な、 $\alpha$ -スルフィニル置換アセトアミド誘導体は、

一般式



〔式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なつて、水素原子又は下記置換基群 A より選択される基を示し、

$R^5$  は、水素原子、低級アルキル基又はアリール基を示し、

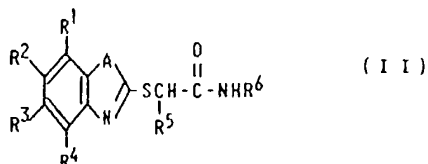
$R^6$  は、低級アルキル基、アリール基、下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基、アラルキル基、下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアラルキル基、ヘテロアリール基又は下記置換基群 A より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリ

ール基を示し、

Aは、酸素原子、硫黄原子又は一般式 $\text{NR}^7$ で表される基(式中、 $\text{R}^7$ は、水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示す。)を有し、

その合成中間体である化合物は、

一般式



[式中、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、同一又は異なつて、水素原子又は下記置換基群Aより選択される基を示し、

$\text{R}^5$ は、水素原子、低級アルキル基又はアリール基を示し、

$\text{R}^6$ は、低級アルキル基、アリール基、下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基、アラルキル基、下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアラルキ

シル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、好適には炭素数1乃至4個のアルキル基である。

$\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ の定義における「アリール基」並びに $\text{R}^6$ の定義における、「下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」の「アリール基」とは、例えばフェニル、ナフチルのような炭素数5乃至14個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

$\text{R}^9$ の定義における、「アラルキル基」、「下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基」の「アラルキル基」及び置換基群Aの定義における「アラルキル基」とは、

ル基、ヘテロアリール基又は下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール基を示し、

Aは、酸素原子、硫黄原子又は一般式 $\text{NR}^7$ で表される基(式中、 $\text{R}^7$ は、水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示す。)を有する。

#### 「置換基群A」

低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、保護された水酸基、アミノ基、置換されたアミノ基、保護されたアミノ基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、ハロゲン原子及びアラルキル基

上記一般式(II)において、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び置換基群Aの定義における「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、n-ヘ

上記「アリール」が前記「低級アルキル基」に結合した基をいい、例えば、ベンジル、ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチルペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシ

ル、6-ナフチルヘキシルを挙げることができ、好適には、「低級アルキル基」の炭素数が1乃至4個の「アラルキル基」である。

R<sup>\*</sup> の定義における、「ヘテロアリアル基」及び下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリアル基の「ヘテロアリアル基」とは、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員の芳香族複素環基を示し、例えば、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルを挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも1個含む、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい5乃至7員の芳香族複素環基を示し、例えば、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾ

リル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルを挙げることができ、さらに好適には、ビリジル基及びチアゾリル基である。

置換基群Aの定義における、「低級アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を示し、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基である。

置換基群Aの定義における、「保護された水酸基」の「保護基」としては、反応における保護基及び生体に投与する際のプロドラッグ化のための保護基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、ミリストイル、トリデカノイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコシアルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の脂肪族アシル基；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのよう

な低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の芳香族アシル基；テトラヒドロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのようなテトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのようなテトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル

ル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等のシリル基；メトキシメチル、1,1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、 $\alpha$ -ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化低級アルコキシメチル等のアルコキシメチル基；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基、2-(フェニルゼレネニル)エチルのようなアリールゼレネニル化エチル基等の置換エチル基；ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のア

ルコキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基のような反応における保護基及びビバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような生体に投与する際のプロドラッグ化のための生体内で加水分解され易い保護基を挙げることができ、好適には、脂肪族アシル基及び芳香族アシル基であり、更に、好適には脂肪族アシル基である。

置換基群Aの定義における、「置換されたアミノ基」とは、下記の置換基が1又は2個アミノ基を置換している基を示し、該置換基としては、例えば、前記「低級アルキル基」；前記「低級アルコキシ基」、2-メトキシエトキシのような低級アルコキシ化低級アルコキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシのようなハロゲン化低級アルコキシ基等

のアルキル基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、3,4,5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ビペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等のアラルキル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジル

のアルキルオキシ基；ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、3-フェニルプロポキシ、 $\alpha$ -ナフチルメトキシ、 $\beta$ -ナフチルメトキシ、ジフェニルメトキシ、トリフェニルメトキシ、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメトキシ、9-アンスリルメトキシのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルコキシ基、4-メチルベンジルオキシ、2,4,6-トリメチルベンジルオキシ、3,4,5-トリメチルベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、4-メトキシフェニルジフェニルメトキシ、2-ニトロベンジルオキシ、4-ニトロベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、4-ブロモベンジルオキシ、4-シアノベンジルオキシ、4-シアノベンジルジフェニルメトキシ、ビス(2-ニトロフェニル)メトキシ、ビペロニルオキシのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルコキシ基等のアラルキルオキシ基；水酸基；ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルのようなヒドロキシ

置換低級アルキル基；2-アミノエチル、3-アミノプロピルのようなアミノ置換アルキル基又はフェニル、4-トリル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、 $\alpha$ 若しくは $\beta$ -ナフチルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいアリアル基をあげることができ、好適には、低級アルキル基及び低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいアリアル基であり、更に好適には、低級アルキル基である。

置換基群Aの定義における、「保護されたアミノ基」とは、下記の保護基が1又は2個アミノ基を保護している基を示し、該保護基としては、通常アミノ基の保護基として使用するものであれば限定はないが、好適には、例えば、前記「脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；前記「アルコキシカルボニル基」；前記「アルケニルオキシカルボニル基」；前記「アラルキルオキシカルボニル基」；前記「シリル基」及び前記「アラル

ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

本発明の化合物(I)は、分枝内に不斉炭素を有し、各々がR配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の化合物(I)において、好適な化合物としては、

- (1)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護された水酸基、保護されたアミノ基又はハロゲン原子である化合物
- (2)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、同一又は異なって、水素原子、炭素数1乃至3個のアルキ

ル基」を挙げることができ、更に好適には、脂肪族アシル基、芳香族アシル基及びシリル基である。

置換基群Aの定義における、「保護されたメルカプト基」の「保護基」としては、通常メルカプトの保護に用いられるものであれば限定はないが、好適には、前記「脂肪族アシル基」及び前記「芳香族アシル基」である。

置換基群Aの定義における、「ハロゲン原子」としては、弗素、塩素、臭素又は沃素を示す。

本発明の化合物(I)は、塩にすることができるが、そのような塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、

ル基、炭素数1乃至3個のアルコキシ基、脂肪族アシルオキシ基、脂肪族アシルアミノ基又はハロゲン原子である化合物

- (3)  $R^1$ 又は $\diagup$ 及び $R^2$ が、同一又は異なって、低級アルコキシ基である化合物
- (4)  $R^1$ 又は $\diagup$ 及び $R^2$ が、同一又は異なって、炭素数1乃至3個のアルコキシ基である化合物
- (5)  $R^3$ が、水素原子又は低級アルキル基である化合物
- (6)  $R^3$ が、水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基である化合物
- (7)  $R^4$ が、低級アルキル基、アリアル基、下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリアル基、アラルキル基、下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基又はヘテロアリアル基である化合物
- (8)  $R^4$ が、アリアル基、下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリアル

基、アラルキル基、下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基である化合物

(9) R<sup>6</sup>が、下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基、下記置換基群Aより選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基である化合物

(10) R<sup>6</sup>が、低級アルキル基、アリール基、下記置換基群A'より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基、アラルキル基、下記置換基群A'より選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基又はヘテロアリール基である化合物

(11) R<sup>6</sup>が、アリール基、下記置換基群A'より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基、アラルキル基、下記置換基群A'より選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基である化合物

(12) R<sup>6</sup>が、下記置換基群A'より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基又は下記

置換基群A'より選択される基で1乃至3個置換されたアラルキル基である化合物

(13) R<sup>6</sup>が、低級アルコキシ基又はハロゲン原子で1乃至3個置換されたアリール又はアラルキルである化合物

(14) Aが、硫黄原子又は一般式NR<sup>7</sup>で表される基(式中、R<sup>7</sup>は、水素原子又は低級アルキル基を示す。)である化合物

(15) Aが、硫黄原子又は一般式NR<sup>7</sup>で表される基(式中、R<sup>7</sup>は、水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基を示す。)である化合物

(16) Aが、硫黄原子又は一般式NHで表される基である化合物

#### 「置換基群A」

低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、保護された水酸基、アミノ基、置換されたアミノ基、保護されたアミノ基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、ハロゲン原子及びアラルキル基

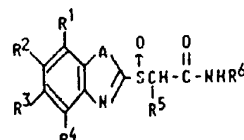
#### 「置換基群A'」

低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子

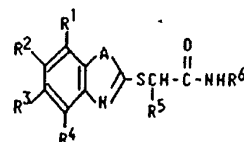
本発明の代表的化合物としては、例えば、第1表に記載する化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

尚、表中、Phはフェニル基、Bzはベンジル基、Py(Py-3-はピリジル基の3位で結合する基を示す)はピリジル基を示す。

第1表



又は



例示化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
1	H	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
2	H	H	H	Cl	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
3	H	H	Cl	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
4	H	Cl	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
5	Cl	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
6	H	H	Cl	Cl	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
7	H	Cl	H	Cl	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
8	Cl	H	H	Cl	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
9	H	Cl	Cl	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
10	Cl	H	Cl	H	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
11	Cl	Cl	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
12	H	Cl	Cl	Cl	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
13	Cl	H	Cl	Cl	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S



例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
14	Cl	Cl	H	Cl	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
15	Cl	Cl	Cl	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
16	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
17	H	H	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
18	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4,5-triCH <sub>3</sub> OPh-	S
19	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
20	Cl	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
21	H	H	Cl	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
22	H	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
23	Cl	H	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
24	H	Cl	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
25	Cl	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
26	Cl	Cl	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
27	H	Cl	Cl	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
28	Cl	H	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
29	Cl	Cl	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
30	Cl	Cl	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
31	H	H	H	H	H	4-FPh-	S
32	H	H	H	Cl	H	4-ClPh-	S
33	H	H	Cl	H	H	2,3-diFPh-	S
34	H	Cl	H	H	H	3,4-diFPh-	O
35	Cl	H	H	H	H	3,5-diFPh-	S
36	H	H	Cl	Cl	H	2,3-diClPh-	S
37	H	Cl	H	Cl	H	3,4-diClPh-	S
38	Cl	H	H	Cl	H	3,5-diClPh-	S

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
64	Cl	H	Cl	H	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
65	Cl	Cl	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
66	H	H	H	H	H	3,4,5-triCH <sub>3</sub> OPh-	NH
67	Cl	H	Cl	Cl	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
68	Cl	Cl	H	Cl	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
69	Cl	Cl	Cl	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
70	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
71	H	H	H	H	H	2-CH <sub>3</sub> O-Py-5-	NH
72	H	H	H	H	H	2,6-diCH <sub>3</sub> O-Py-3-	NH
73	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
74	Cl	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
75	H	H	Cl	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
76	H	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
77	H	H	H	H	H	6-Cl-Py-2-	NH
78	H	Cl	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
79	Cl	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
80	Cl	Cl	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
81	H	Cl	Cl	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
82	Cl	H	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
83	Cl	Cl	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
84	Cl	Cl	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
85	H	H	H	H	H	4-FPh-	NH
86	H	H	H	Cl	H	4-ClPh-	NH
87	H	H	Cl	H	H	2,3-diFPh-	NH
88	H	Cl	H	H	H	3,4-diFPh-	NH

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
39	H	Cl	Cl	H	H	2,3,4-triFPh-	O
40	Cl	H	Cl	H	H	3,4,5-triFPh-	S
41	Cl	Cl	H	H	H	2,3,4-triClPh-	S
42	H	Cl	Cl	Cl	H	3,4,5-triClPh-	S
43	Cl	H	Cl	Cl	H	4-FBz-	S
44	Cl	Cl	H	Cl	H	4-ClBz-	O
45	Cl	Cl	Cl	H	H	2,3-diFBz-	S
46	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diFBz-	S
47	H	H	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diFBz-	S
48	H	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-diClBz-	O
49	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diClBz-	S
50	Cl	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diClBz-	S
51	H	H	Cl	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triFBz-	S
52	H	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	3,4,5-triFBz-	S
53	Cl	H	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triClBz-	S
54	H	Cl	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4,5-triClBz-	O
55	H	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
56	H	H	H	Cl	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
57	H	H	Cl	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
58	H	Cl	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
59	Cl	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
60	H	H	Cl	Cl	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
61	H	Cl	H	Cl	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
62	Cl	H	H	Cl	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
63	H	Cl	Cl	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
89	Cl	H	H	H	H	3,5-diFPh-	NH
90	H	H	Cl	Cl	H	2,3-diClPh-	NH
91	H	Cl	H	Cl	H	3,4-diClPh-	NH
92	Cl	H	H	Cl	H	3,5-diClPh-	NH
93	H	Cl	Cl	H	H	2,3,4-triFPh-	NH
94	Cl	H	Cl	H	H	3,4,5-triFPh-	NH
95	Cl	Cl	H	H	H	2,3,4-triClPh-	NH
96	H	Cl	Cl	Cl	H	3,4,5-triClPh-	NH
97	Cl	H	Cl	Cl	H	4-FBz-	NH
98	Cl	Cl	H	Cl	H	4-ClBz-	NH
99	Cl	Cl	Cl	H	H	2,3-diFBz-	NH
100	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diFBz-	NH
101	H	H	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diFBz-	NH
102	H	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-diClBz-	NH
103	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diClBz-	NH
104	Cl	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diClBz-	NH
105	H	H	Cl	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triFBz-	NH
106	H	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	3,4,5-triFBz-	NH
107	Cl	H	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triClBz-	NH
108	H	Cl	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4,5-triClBz-	NH
109	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
110	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
111	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
112	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
113	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
114	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
115	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
116	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
117	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
118	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
119	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
120	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
121	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
122	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
123	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
124	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
125	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
126	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
127	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
128	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
129	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
130	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
131	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
132	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
133	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
134	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
135	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
136	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
137	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
138	H	H	H	H	H	4-FPh-	S

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
139	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4-ClPh-	S
140	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2,3-diFPh-	S
141	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3,4-diFPh-	O
142	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3,5-diFPh-	S
143	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2,3-diClPh-	S
144	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	3,4-diClPh-	S
145	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3,5-diClPh-	S
146	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2,3,4-triFPh-	O
147	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3,4,5-triFPh-	S
148	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2,3,4-triClPh-	S
149	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,4,5-triClPh-	S
150	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-FBz-	S
151	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	4-ClBz-	O
152	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2,3-diFBz-	S
153	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diFBz-	S
154	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diFBz-	S
155	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-diClBz-	O
156	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diClBz-	S
157	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diClBz-	S
158	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triFBz-	S
159	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4,5-triFBz-	S
160	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triClBz-	S
161	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4,5-triClBz-	O
162	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
163	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
164	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
165	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
166	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
167	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
168	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
169	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
170	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
171	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
172	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
173	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
174	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
175	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
176	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
177	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
178	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
179	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
180	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
181	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
182	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
183	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
184	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
185	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
186	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
187	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
188	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
189	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
190	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
191	H	H	H	H	H	4-FPh-	NH
192	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	4-ClPh-	NH
193	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2,3-diFPh-	NH
194	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3,4-diFPh-	NH
195	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3,5-diFPh-	NH
196	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2,3-diClPh-	NH
197	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	3,4-diClPh-	NH
198	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3,5-diClPh-	NH
199	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2,3,4-triFPh-	NH
200	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3,4,5-triFPh-	NH
201	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2,3,4-triClPh-	NH
202	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,4,5-triClPh-	NH
203	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-FBz-	NH
204	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	4-ClBz-	NH
205	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2,3-diFBz-	NH
206	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diFBz-	NH
207	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diFBz-	NH
208	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-diClBz-	NH
209	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diClBz-	NH
210	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diClBz-	NH
211	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triFBz-	NH
212	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4,5-triFBz-	NH
213	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triClBz-	NH

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
214	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4,5-triClBz-NH	
215	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
216	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
217	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
218	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
219	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
220	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
221	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
222	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
223	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
224	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
225	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
226	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
227	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
228	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
229	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
230	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	O
231	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	S
232	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
233	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
234	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
235	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
236	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
237	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
238	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
239	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
240	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	S
241	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	S
242	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
243	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	O
244	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	S
245	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	2,3-diFPh-	S
246	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	3,4-diFPh-	O
247	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H	3,5-diFPh-	S
248	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	2,3-diClPh-	S
249	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	3,4-diClPh-	S
250	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	3,5-diClPh-	S
251	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	2,3,4-triFPh-	O
252	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	3,4,5-triFPh-	S
253	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	2,3,4-triClPh-	S
254	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	3,4,5-triClPh-	S
255	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	4-FBz-	S
256	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-ClBz-	O
257	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	2,3-diFBz-	S
258	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diFBz-	S
259	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diFBz-	S
260	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-diClBz-	O
261	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diClBz-	S
262	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diClBz-	S
263	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triFBz-	S

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
264	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	3,4,5-triFBz-	S
265	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triClBz-	S
266	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4,5-triClBz-	O
267	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
268	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
269	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
270	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
271	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
272	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
273	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
274	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
275	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
276	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
277	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
278	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
279	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
280	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
281	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
282	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
283	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
284	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
285	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
286	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
287	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
288	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH

例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
289	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
290	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
291	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OBz-	NH
292	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OPh-	NH
293	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OBz-	NH
294	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	NH
295	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-ClBz-	NH
296	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-ClPh-	NH
297	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	2,3-diFPh-	NH
298	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	3,4-diFPh-	NH
299	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H	3,5-diFPh-	NH
300	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	2,3-diClPh-	NH
301	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	3,4-diClPh-	NH
302	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	3,5-diClPh-	NH
303	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	2,3,4-triFPh-	NH
304	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	3,4,5-triFPh-	NH
305	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	2,3,4-triClPh-	NH
306	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	3,4,5-triClPh-	NH
307	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	4-FBz-	NH
308	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-ClBz-	NH
309	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	2,3-diFBz-	NH
310	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diFBz-	NH
311	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diFBz-	NH
312	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-diClBz-	NH
313	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub>	3,4-diClBz-	NH

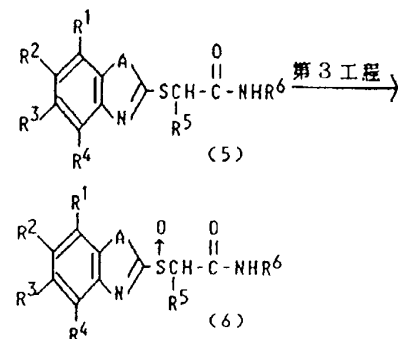
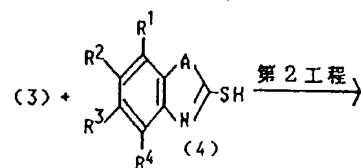
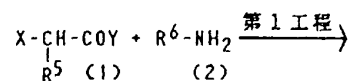
例示 化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
314	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,5-diClBz-	NH
315	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triFBz-	NH
316	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	3,4,5-triFBz-	NH
317	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,3,4-triClBz-	NH
318	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4,5-triClBz-	NH

上記例示化合物のうち、好適な化合物としては、1、3、4、9、16、17、18、19、24、31、33、34、39、46、48、49、54、55、57、58、63、64、66、70、71、72、73、77、78、85、87、88、93、100、102、103、108、110、111、116、123、125、126、131、138、140、141、146、153、155、156、161、163、164、169、176、178、179、184、191、193、194、199、206、208、209、214、216、217、222、229、231、232、237、245、246、251、258、260、261、266、268、269、274、281、283、284、289、297、298、303、310、312、313及び318の化合物を挙げることができる。

更に、好適な化合物としては、1、18、

55、66、70、71、72、77、111、116、146、156、169及び184の化合物を挙げることができる。

本発明のα-スルフィニル置換アセトアミド誘導体は、以下に記載する方法によって製造することができる。



上記式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6及びAは前記と同意義であり、X及びYは、同一又は異なって、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲン低級アルカンスルホニルオキシ基又はベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリースルホニルオキシ基等の脱離基を示す。

第1工程は、酢酸の活性誘導体(1)とアミン化合物(2)を、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に反応させ、アセトアミド誘導体(3)を製造する工程である。

使用される溶媒としては、反応に関与せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシ

エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができる。

反応温度は、-20℃乃至80℃で行なわれるが、好適には、0℃乃至50℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常1乃至20時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第2工程は、第1工程で製造したアセトアミド誘導体(3)とメルカプタン誘導体(4)を、溶媒

レンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属水酸化物等の無機塩基類又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-

中、塩基の存在下に反応させ、スルフィド化合物(5)を製造する工程である。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類又はジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水

素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属水酸化物等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。

反応温度は0℃乃至100℃で行なわれるが、好適には、20℃乃至60℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常1乃至

リド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールのようなアルコール類及び酢酸のような有機酸を挙げることができる。

使用される酸化剤としては、通常酸化に使用される酸化剤であれば、特に限定はないが、好適には、過酸化水素水；過酢酸、 $\alpha$ -クロル過安息香酸のような有機過酸類；t-ブチルヒドロパーオキシド・バナジウム(IV)オキシ・アセチルアセトナートのようなバナジウム錯体；二酸化マンガンのような酸化マンガノ類；クロム酸のようなクロム酸類；クロム酸-硫酸錯体、クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸錯体類又は四酸化ルテニウムのような酸化ルテニウム類のような無機過酸化物又は亜塩素酸カリウム、亜塩素酸ナトリウムの

至20時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第3工程は、第2工程で得られたスルフィド化合物の硫黄原子を、溶媒中、酸化剤により酸化し、所望により、R1、R2、R3、R4及び/又はR6が、保護された水酸基、保護されたアミノ基及び/又は保護されたメルカプト基を有する場合には、その保護基を除去し、本発明の目的化合物(6)を製造する工程である。

主工程で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、水；メチレンクロ

ような亜塩素酸塩類又はDMSO酸化に使用される試薬(ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド、オキザリルクロリド、無水酢酸若しくは五酸化燐との錯体又はピリジン-無水硫酸の錯体)を挙げることができる。

反応温度は0℃乃至100℃で行なわれるが、好適には、10℃乃至50℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常1乃至20時間である。

所望の工程である。保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

水酸基の保護基が、シリル基の場合には、通常弗化テトラブチルアンモニウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去する。反応溶媒は反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類が好適である。反応温度

及び反応時間は特に限定はないが、通常室温で10乃至18時間反応させる。

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、還元剤と接触させることにより除去することができる。例えば、パラジウム炭素、白金、ラネーニッケルのような触媒を用い、常温にて接触還元を行なうことにより達成される。反応は溶媒の存在下に行なわれ、使用される反応溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸のような脂肪酸又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。反応温度及び反応時間は出発物質及び使用する還元剤等によって異なるが、通常は0℃乃至室温で、5分乃至12時間である。

又、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノールのようなアルコール中において、-78℃〜-20℃で、金属リチウム若しくはナトリウムを

作用させることによっても除去できる。

更に、塩化アルミニウム-沃化ナトリウム又はトリメチルシリルイオダイドのようなアルキルシリルハライド類を用いても除去することができる。反応は溶媒の存在下に行なわれ、使用される反応溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、アセトニトリルのようなニトリル類、メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒が使用される。反応温度は出発物質等によって異なるが、通常は0℃乃至50℃である。

尚、好適には、塩化アルミニウム-沃化ナトリウムが用いられる。

水酸基及び/又はメルカプト基の保護基が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合には、溶媒の存在下に、塩基で処理することにより除去することができる。塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適にはナトリウムメトキシドのような金属アルコラート類、

アンモニア水、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニア-メタノールを用いて実施される。使用される溶媒としては通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水、メタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒又は水と有機溶媒との混合溶媒が好適である。反応温度及び反応時間は出発物質及び用いる塩基等によって異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1乃至10時間である。

水酸基の保護基が、アルコキシメチル基、テトラヒドロビラニル基、テトラヒドロチオビラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基又は置換されたエチル基である場合には、通常溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。使用される酸としては、好適に

は塩酸、酢酸-硫酸、p-トルエンスルホン酸又は酢酸等であるが、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。使用される溶媒としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。反応温度及び反応時間は出発物質及び用いる酸の種類等によって異なるが、通常は0℃乃至50℃で、10分乃至18時間である。

水酸基の保護基が、アルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常前記水酸基の保護基が脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合の除去反応の条件と同様にして塩基で処理することにより脱離させることができる。

尚、アリルオキシカルボニルの場合は、特にパラジウム及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法

が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

尚、上記のような水酸基及び／又はメルカプト基の保護基を除去する操作によって、アミノ基の保護基が同時に除去されることもある。

上記の水酸基の保護基の除去反応、メルカプト基の保護基の除去反応及びアミノ基の保護基の除去反応は、順不同で希望する除去反応を順次実施することができる。

アミノ基の保護基が、シリル基の場合には、前記水酸基の保護基がシリル基の場合の除去反応と同様に行う。

アミノ基の保護基が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合には、水性溶媒の存在下に酸又は塩基で処理することにより除去することができる。酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸が用いられ、塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナ

脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合の除去反応の条件と同様にして塩基で処理することにより脱離させることができる。尚、アリルオキシカルボニルの場合は、特にパラジウム及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

トリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は過アンモニアメタノールを用いて実施される。使用される溶媒としては通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水又は水とメタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒との混合溶媒が好適である。反応温度及び反応時間は出発物質及び用いる塩基等によって異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1乃至10時間である。

アミノ基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合の除去と同様にして行われる。

アミノ基の保護基がアルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常前記アミノ基の保護基が

#### 【効果】

##### in vitroにおけるH<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase阻害作用

ブタの新鮮な胃底腺よりサッコマーニ (Saccomani) らの方法 [J. Biol. Chem., 251 巻, 7690頁 (1976年)] に従い、調製したミクロソーム画分をH<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase酵素標本として使用した。被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解した液10μlに、タンパク質量に換算して20~40μgの酵素標本を含む40mMトリス・酢酸緩衝液(2mM塩化マグネシウム、20mM塩化カリウム、pH7.4) 0.9 mlを加え、37℃で30分間反応させた。酵素反応は20mM ATP・2Na 溶液0.1 mlを加えることにより開始し、37℃で8分間反応させた。100 mgの活性炭を含む10%トリクロロ酢酸混液1 mlを加え反応を停止させた。反応液を遠心分離(3000rpm, 15分)後、その上澄液中の無機燐酸濃度を、フィスケ・サバロウの方法 [J. Biol. Chem., 66巻, 375 頁 (1925 年)] で比色定量した。また20mM塩化カリウム非存在下での反応液中の無機燐酸濃度も同様にして求め、20mM塩化カリウム存在下の量から差し引



くことにより $H^+, K^+$ -ATPase活性を求めた。

コントロール活性値と被験化合物各濃度に於ける活性値から阻害率%を求め、 $H^+, K^+$ -ATPaseに対する阻害率又は50%阻害濃度( $IC_{50}$ )を求めた。

その結果は下表にまとめた。

実施例番号	$IC_{50}$ ( $\mu g/ml$ )
1	0.8
4	0.9
5	1.5
オメプラゾール	11.8

以上のように、本発明の新規な $\alpha$ -スルフィニル置換アセトアミド誘導体は、優れた $H^+, K^+$ -ATPase酵素阻害活性を有するので、胃酸分泌抑制作用及び抗潰瘍作用を示し、且つ、毒性もないので、胃腸の治療剤として有用である。

本発明の化合物の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安

以下に、実施例をあげて本発明を更に具体的に説明する。

#### 実施例 1

##### $\alpha$ -ベンゾイミダゾリルスルフィニル-p-メトキシフェニルアセトアミド

2-メルカプトベンゾイミダゾール2.2 g及びp-メトキシフェニルクロルアセトアミド3.4 gをメタノール30 mlに溶解し、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液3.4 gを氷冷下滴加した。全体を室温にて1時間攪拌すると、結晶が析出するので、濾過し、結晶を冷メタノール及び冷水にて洗滌し、スルフィド体4 gを得た。

融点: 206 °C

##### 酸化法 (a)

得られたスルフィド体2.3 gをメタノール:塩化メチレン(1:2)に溶解し、t-ブチルヒドロパーオキシド2 ml及びバナジウム(IV)オキシアセチルアセトナート100 mgを加え、室温にて15時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュ

定剤、矯味矯臭剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、1日50-200 mg/kg体重を通常成人に対して、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

クロマトグラフィー (シリカゲル) に付し、塩化メチレンにて溶出させ、目的化合物1 gを得た。

##### 酸化法 (b)

得られたスルフィド体を、テトラヒドロフラン:塩化メチレン:メタノール(30:50:15)の溶液に溶かし、1当量のm-クロル過安息香酸を用い、10分間酸化することにより、反応溶液中より結晶として、目的化合物を85%の単離収率で得た。

融点: 163-167 °C (分解)。

NMR スペクトル (60MHz, 重シメチルホルムアミド)  $\delta$  ppm:

3.74 (3H, s),

4.26 (1H, d, J=12Hz),

4.45 (1H, d, J=12Hz),

6.5-8.2 (8H, m),

Rf値: 0.25 (塩化メチレン:メタノール=20:1)。

#### 実施例 2

##### $\alpha$ -ベンゾチアゾリルスルフィニル-p-メトキシフェニルアセトアミド

2-メルカプトベンゾチアゾール2.5 g 及びp-メ  
トキシフェニルクロルアセトアミド3 g をジメチ  
ルホルムアミド：テトラヒドロフラン(1:1) 溶液  
25 ml に溶解し、氷冷下、750 mgの50% 水素化ナ  
トリウムを加え、一夜攪拌した。酢酸エチルを加  
え、水洗を3 回した後、硫酸マグネシウムにて乾  
燥し、減圧下溶媒を留去し、結晶4 g を得た。

融点：127 °C

Rf値：0.45 (シクロヘキサン：酢酸エチル=4:1)

得られたスルフィド体300 mgを塩化メチレンに  
溶解し、t-ブチルヒドロパーオキシド0.4 ml及  
びバナジウム(IV)オキシアセチルアセトナート20  
mgを加え、室温にて一夜攪拌後、溶媒を減圧下留  
去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シ  
リカゲル) に付し、塩化メチレンにて溶出させ、  
目的化合物150 mgを得た。

融点：174-175 °C (分解)。

NMR スペクトル (60MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

3.75 (3H, s),

4.0 (1H, d, J=15Hz),

室温にて4 時間攪拌した。析出した結晶を濾過  
し、氷冷した塩化メチレン及びエーテルにて洗滌  
し、60 mg の目的化合物を得た。

融点：185 °C

NMR スペクトル (60MHz, 重ジメチルホルムアミ  
ド) δ ppm :

3.70 (3H, s),

3.77 (3H, s),

4.28 (1H, d, J=15Hz),

4.50 (1H, d, J=15Hz),

7.0-8.2 (6H).

#### 実施例4

α-ベンゾイミダゾリルスルフィニル-3,4,5-トリ  
メトキシフェニルプロピルアミド

2-メルカプトベンゾチアゾール1.8 g 及びα-  
ブロモ-3,4,5-トリメトキシフェニルプロピルア  
ミド3.8 g を、25 ml のジメチルホルムアミドに  
溶解し、氷冷下、600 mgの水素化ナトリウム  
(50%) を加えた。室温にて2 時間攪拌後、酢酸エ

4.32 (1H, d, J=15Hz),

6.8-8.2 (8H, m).

赤外吸収スペクトル (Nujol) ν cm<sup>-1</sup>:

1671, 1605, 1550, 1510, 1375, 1225, 1040.

マススペクトル m/e: 346.

#### 実施例3

α-ベンゾイミダゾリルスルフィニル-3,4,5-トリ  
メトキシフェニルアセトアミド

2-メルカプトベンゾイミダゾール1.2 g を6 ml  
のジメチルホルムアミドに溶解し、氷冷下、388  
mgの水素化ナトリウム(50%) を加え、20分間攪拌  
した。2.1 g の3,4,5-トリメトキシフェニルクロ  
ルアセトアミドを加え、1 時間室温で攪拌した。  
酢酸エチルを加え、水洗を3 回した後、減圧下溶  
媒を留去し、1.8 g のカップリング体であるスル  
フィド体を得た。

融点：175 °C

得られたスルフィド体373 mgを塩化メチレン20  
mlに溶解し、m-クロル過安息香酸151 mgを加え、

チルを加え、有機層を水で3 回洗い、硫酸マグネ  
シウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。フラ  
ッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、Rf  
値0.5 (シクロヘキサン：酢酸エチル=1:1) に対  
応する部分からカップリング体であるスルフィド  
体2.8 g を得た。

得られたスルフィド体2.3 g を、塩化メチレン  
100 ml及びメタノール10 ml に溶解し、氷冷下、  
1.52 gのm-クロル過安息香酸を加え、室温にて5  
時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水、次いで、  
水にて洗滌した後、硫酸マグネシウムにて乾燥し  
た。減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカ  
ラムクロマトグラフィーに付し、Rf値0.25 (シクロ  
ヘキサン：酢酸エチル=1:1) の部分より、目的化  
合物1.5 g を得た。

融点：215 °C (分解)

NMR スペクトル (60MHz, CDCl<sub>3</sub>+重メタノール)

δ ppm :

1.64 (3H, d, J=7Hz),

4.63 (1H, q, J=7Hz),

3.75 (3H, s),  
3.72 (3H, s × 2),  
7.2-7.9 (6H).

#### 実施例 5

$\alpha$ -ベンゾイミダゾリルスルフィニル-(2,6-ジメトキシ)ピリジン-3-イルアセトアミド

2-メルカプトベンゾイミダゾール 195 mg 及び (2,6-ジメトキシ)ピリジン-3-イルクロルアセトアミド 300 mg を、5 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、氷冷下、52 mg の水素化ナトリウム (50%) を加えた。室温にて3時間攪拌後、酢酸エチルを加え、有機層を水で3回洗った。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、Rf値 0.6 (塩化メチレン:酢酸エチル=2:1) に対応する部分よりカップリング体であるスルフィド体 300 mg を得た。

得られたスルフィド体 300 mg を塩化メチレン 5 ml に溶解し、氷冷下、151 mg の  $\pi$ -クロロ過安息香

を加え、室温にて5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を3回水洗した後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、塩化メチレン:酢酸エチル (1:1) にて、Rf値 0.3 に対応する部分をシリカゲル分取TLCにて分離精製し、カップリング体であるスルフィド体 300 mg を得た。  
融点: 227 °C

得られたスルフィド体、150 mg を 5 ml のテトラヒドロフランに溶解し、0.23 ml の  $t$ -ブチルヒドロパーオキシドついで 38 mg のバナジウム (IV) オキシアセチルアセトナートを加え、室温にて15時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル分取TLCに付し、Rf値 0.1 (酢酸エチル) に対応する目的化合物を 45 mg 得た。

融点: 163 °C

NMR スペクトル (60MHz, 重ジメチルスルホキシ

ド)  $\delta$  ppm:

3.83 (3H, s),  
4.39 (2H, brs),  
6.6-8.3 (7H, m).

酸を加えた。室温にて15時間攪拌後、結晶が析出した。結晶を濾過し、氷冷した塩化メチレン及びエーテルにて洗滌し、目的化合物 160 mg を得た。  
融点: 181 °C (分解)

NMR スペクトル (60MHz, 重ジメチルホルムアミド + 重メタノール)  $\delta$  ppm:

3.82 (3H, s),  
3.85 (3H, s),  
4.01 (2H, brs),  
6.27 (1H, d, J=8Hz),  
8.19 (1H, d, J=8Hz),  
7.1-8.0 (4H, m).

#### 実施例 6

$\alpha$ -ベンゾイミダゾリルスルフィニル-(6-メトキシ)ピリジン-3-イルアセトアミド

2-メルカプトベンゾイミダゾール 224 mg 及び (6-メトキシ)ピリジン-3-イルクロルアセトアミド 300 mg を、4 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、氷冷下、90 mg の水素化ナトリウム (50%)

赤外吸収スペクトル (Nujol)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ :

1640, 1460, 1375, 1040.

特許出願人 三共株式会社

代理人 井理士 大野彰夫

PTO 99-1423

Japanese Patent Application No.  
Hei 4[1992]-139172

$\alpha$ -SULFINYL-SUBSTITUTED ACETAMIDE DERIVATIVE

Koichi Hirai, Yuji Iwano and Keiichi Tabata

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
WASHINGTON, D.C. FEBRUARY 1999  
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

Code: PTO 99-1423

JAPANESE PATENT OFFICE  
PATENT JOURNAL  
KOKAI PATENT APPLICATION No. Hei 4[1992]-139172

/1\*

Int. Cl.<sup>5</sup>: C 07 D 235/28  
A 61 K 31/415  
31/42  
31/425  
31/44  
C 07 D 263/58  
277/74  
401/12  
C 12 N 9/99

Sequence No. for Office Use: 7180-4C  
7475-4C  
7475-4C  
7475-4C  
7252-4C  
7624-4C  
9164-4C  
8829-4C

Application No.: HEI 2[1990]-263301  
Application Date: October 1, 1990  
Publication Date: May 13, 1992  
No. of Claim: 2 (Total of 18 pages)  
Examination Request: Not requested

$\alpha$ -SULFINYL-SUBSTITUTED ACETAMIDE DERIVATIVE

---

\* [Numbers in the right hand margin indicate pagination in the original text.]

[ $\alpha$ -surutiniru chikan acetoamido yudotai]

Inventor: Koichi Hirai, Yuji Iwano  
and Keiichi Tabata

Applicant: Sankyo K.K.

#### Claims

1. A compound represented by the following general formula or its salt.

//Insert the general formula (I). p. 1//

[In the formula,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are the same or different hydrogen atoms or groups selected from the following substituent group A;  $R^5$  is a hydrogen atom, lower alkyl group or aryl group;  $R^6$  is a lower alkyl group, aryl group, aryl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A, aralkyl group, aralkyl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A,, heteroaryl group or heteroaryl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A; and A is an oxygen atom, sulfur atom or a group represented by the general formula  $NR^7$  (where  $R^7$  is a hydrogen atom or lower alkyl group)].

## Detailed explanation of the invention

### Objective

### Industrial application field

This invention pertains to a novel  $\alpha$ -sulfinyl-substituted acetamide derivative or its salt and synthetic intermediate having excellent gastric acid secretion inhibitory and antiulcer actions.

### Prior art

The secretion of gastric acid has been known to be inhibited by 2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfonyl]-5-methoxy-(1H)-benzimidazole (omeprazole) (compound disclosed in Japanese Kokai Patent Application No. Sho 54[1979]-141783) which inhibits H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase (abbreviated H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase, below) involved in the final stage of gastric acid secretion, and the compound has been known to be clinically effective as an antiulcer agent.

### Problems to be solved by the invention

The inventors of this invention have been diligently studying syntheses of  $\alpha$ -sulfinyl-substituted acetamide derivatives and their pharmacological activities for a long period of time; as a result, they found that compound (I) of this invention had a H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitory activity stronger than

that of the above previously known omeprazole and could be an excellent drug; and they arrived at the present invention.



## Constitution

The novel  $\alpha$ -sulfinyl-substituted acetamide derivative has the following general formula.

//Insert the general formula (I), p. 2, lower right//

[In the formula,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are same or different hydrogen atoms or groups selected from the following substituent group A;  $R^5$  is a hydrogen atom, lower alkyl group or aryl group;  $R^6$  is a lower alkyl group, aryl group, aryl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A, aralkyl group, aralkyl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A, heteroaryl group or heteroaryl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A; and A is an oxygen atom, sulfur atom or group represented by the general formula  $NR^7$  (where  $R^7$  is a hydrogen atom or lower alkyl group)].

Furthermore, a compound which is a synthetic intermediate of the above novel compound has the following general formula. /3

//Insert the general formula (II), p. 3//

[In the formula,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are the same or different hydrogen atoms or groups selected from the following substituent

group A;  $R^5$  is a hydrogen atom, lower alkyl group or aryl group;  $R^6$  is a lower alkyl group, aryl group, aryl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A, aralkyl group, aralkyl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A, heteroaryl group or heteroaryl group containing 1-3 substituents selected from the following substituent group A; and A is an oxygen atom, sulfur atom or group represented by the general formula  $NR^7$  (where  $R^7$  is a hydrogen atom or lower alkyl group)].

#### Substituent group A

Lower alkyl groups, lower alkoxy group, hydroxyl group, protected hydroxyl group, amino group, substituted amino groups, protected amino group, mercapto group, protected mercapto group, halogen atoms and aralkyl groups.

In the above general formula (I), the "lower alkyl groups" in  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and the substituent group A are straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, n-hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl and 2,3-dimethylbutyl, and preferably alkyl groups having 1-4 carbon atoms.

The "aryl group" in the definition for  $R^5$  and  $R^6$  and the "aryl group" of the "aryl group containing 1-3 substituents from the following substituent group A" in the definition of  $R^6$  are aromatic hydrocarbon groups having 5 to 14 carbon atoms such as

phenyl, naphthyl, etc., and the optimal example is a phenyl group.

The "aralkyl group" and "aralkyl group" of the "aralkyl group having 1-3 substituents selected from the following substituent group A" in the definition of  $R^6$  and "aralkyl group" in the definition of A are those groups the above "aryl groups" bound to the above "lower alkyl group" formed with such as benzyl, naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, 1-phenetyl, 2-phenetyl, 1-naphthylethyl, 2-naphthylethyl, 1-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, 3-phenylpropyl, 1-naphthylpropyl, 3-naphthylpropyl, 3-naphthylpropyl, 1-phenylbutyl, 2-phenylbutyl, 3-phenylbutyl, 4-phenylbutyl, 1-naphthylbutyl, 2-naphthylbutyl, 3-naphthylbutyl, 4-naphthylbutyl, 1-phenylpentyl, 2-phenylpentyl, 3-phenylpentyl, 4-phenylpentyl, 5-phenylpentyl, 1-naphthylpentyl, 2-naphthylprntyl, 3-naphthylpentyl, 4-naphthylpentyl, 5-naphthylpentyl, 1-phenylhexyl, 2-phenylhexyl, 3-phenylhexyl, 4-phenylhexyl, 5-phenylhexyl, 6-phenylhexyl, 1-naphthylhexyl, 2-naphthylhexyl, 3-naphthylhexyl, 4-naphthylhexyl, 5-naphthylhexyl and 6-naphthylhexyl, and the "aralkyl groups" /4  
with "lower alkyl groups" having 1-4 carbon atoms are preferable.

The "heteroaryl group" and "heteroaryl group" of the "heteroaryl group having 1-3 substituents selected from the following substituent group A" in the definition of  $R^6$  are 5-7-membered aromatic heterocyclic groups containing 1-3 sulfur, oxygen and/or nitrogen atoms such as furyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl. They are preferably 5-7-membered aromatic heterocyclic ring groups containing at least 1 nitrogen atom as well as oxygen or sulfur atoms such as

pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridadynyl, pyrimidinyl and pyradynyl groups, and optimally, they are pyridyl and thiazolyl groups.

The "lower alkoxy groups" in the definition of substituent group A are groups of the above "lower alkyl groups" with an oxygen atom bound, that is, straight or branched chain alkoxy groups having 1-6 carbon atoms such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy, n-pentoxy, isopentoxy, 2-methylbutoxy, neopentoxy, n-hexyloxy, 4-methylpentoxy, 3-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy, etc., and preferably they are straight or branched chain alkoxy groups having 1-4 carbon atoms.

As a "protective group" in the "protected hydroxyl group" in the definition of substituent group A, there are protective groups in reactions and protective groups to make prodrugs in the case of administration to the body, and they are protective groups used in reactions, specifically aliphatic acyl groups, for example, alkyl carbonyl groups such as formyl, acetyl, propionyl, butyl, isobutyl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, octanoyl, lauroyl, myristoyl, tridecanoyl, palmitoyl, stearoyl, etc., halogenated alkyl carbonyl groups such as chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl, trifluoroacetyl, etc., lower alkoxyalkyl carbonyl groups such as methoxyacetyl, etc., and unsaturated alkyl carbonyl groups such as (E)-2-methyl-2-butenoyl, etc.; aromatic acyl groups, for example, aryl carbonyl groups such as benzoyl,  $\alpha$ -naphthoyl,  $\beta$ -naphthoyl,

etc., halogenated aryl carbonyl groups such as 2-bromobenzoyl, 4-chlorobenzoyl, etc., lower alkylaryl carbonyl groups such as 2,4,6-trimethylbenzoyl, 4-toluoyl, etc., lower alkoxyaryl carbonyl groups such as 4-anisoyl, etc., nitroaryl carbonyl groups such as 4-nitrobenzoyl, 2-nitrobenzoyl, etc., lower alkoxycarbonylaryl carbonyl groups such as 2-(methoxycarbonyl)benzoyl, etc., and arylarylcarbonyl groups such as 4-phenylbenzoyl, etc.; tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl groups such as tetrahydropyran-2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl, 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl, etc.; tetrahydrofuran-yl or tetrahydrothiofuran-yl groups such as tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrothiofuran-2-yl, etc.; silyl groups, for example, lower alkyl silyl groups such as trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyl dimethylsilyl, t-butyl dimethylsilyl, methyl diisopropylsilyl, methyl di-t-butylsilyl, triisopropylsilyl, etc., and tri-lower alkyl silyl groups substituted with 1-2 aryl groups such as diphenylmethylsilyl, diphenylbutylsilyl, diphenylisopropylsilyl, phenyl diisopropylsilyl, etc.; alkoxymethyl groups, for example, lower alkoxymethyl groups such as methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl, t-butoxymethyl, etc., lower alkoxy lower alkoxymethyl groups such as 2-methoxyethoxymethyl, etc., and halogenated lower alkoxymethyl groups such as 2,2,2-trichloroethoxymethyl, bis(2-chloroethoxy)methyl, etc.; substituted ethyl groups, for example, lower alkoxyethyl groups such as 1-ethoxyethyl, 1-isopropoxyethyl, etc., halogenated ethyl groups such as 2,2,2-trichloroethyl, etc., and aryl zererenyl [transliteration] groups such as 2-phenylzererenylethyl, etc.;

aralkyl groups, for example, lower alkyl group substituted with 1-3 aryl groups such as  $\alpha$ -naphthylmethyl,  $\beta$ -naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl,  $\alpha$ -naphthyldiphenylmethyl, 9-anthylmethyl, etc., and lower alkyl groups substituted with 1-3 lower alkyl, aryl groups in which the aryl rings are substituted with lower alkyl, lower alkoxy, nitro, halogen, or cyano groups such as 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyldiphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl, 4-cyanobenzyl, bis(2-nitrophenyl)methyl, piperonyl, etc.; alkoxycarbonyl groups, for example, lower alkoxycarbonyl groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, etc., and lower alkoxycarbonyl groups substituted with halogen or tri-lower alkylsilyl groups such as 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, 2-trimethylsilylethoxycarbonyl, etc.; alkenyloxycarbonyl groups such as vinyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl etc.; and aralyloxycarbonyl groups with the aryl ring substituted with 1 to 2 lower alkoxy or nitro groups such as benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, etc., and protective groups such as pivaroyloxymethyloxycarbonyl, etc., which are easily hydrolyzed inside the body for prodrug formation in the case of administration to the body. Preferably, there are aliphatic and aromatic acyl groups, and optimally there are aliphatic acyl groups.

The "substituted amino groups" in the definition of substituent group A are amino groups substituted with 1 or 2 of the following substituents. As substituents, there are the above "lower alkyl groups"; above "lower alkoxy groups"; alkyloxy groups, for example,

lower alkoxy lower alkoxy groups such as 2-methoxyethoxy, etc., and halogenated lower alkoxy groups such as 2,2,2-trichloroethoxy, etc.; aralkyloxy groups, for example, lower alkoxy groups substituted with 1-3 aryl groups such as benzyloxy, phenetyloxy, 3-phenylpropoxy,  $\alpha$ -naphthylmethoxy,  $\beta$ -naphthylmethoxy, diphenylmethoxy, triphenylmethoxy,  $\alpha$ -naphthyl diphenylmethoxy, 9-anthylmethoxy, etc., and aralkyloxy groups substituted with 1-3 lower aryl groups in which the aryl rings are substituted with lower alkyl, lower alkoxy, nitro, halogen or cyano group-substituted aryl groups such as 4-methylbenzyloxy, 2,4,6-trimethylbenzyloxy, 3,4,5-trimethylbenzyloxy, 4-methoxybenzyloxy, 4-methoxyphenyldiphenylmethoxy, 2-nitrobenzyloxy, 4-nitrobenzyloxy, 4-chlorobenzyloxy, 4-bromobenzyloxy, 4-cyanobenzyloxy, 4-cyanobenzyldiphenylmethoxyl, bis(2-nitrophenyl)methoxyl, piperonyloxyl, etc.; hydroxyl group; hydroxyl group substituted with lower alkyl groups such as hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, etc.; amino groups substituted with alkyl groups such as 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, etc.; and aryl groups substituted with lower alkyl, lower alkoxy or halogens such as phenyl, 4-tolyl, 4-methoxyphenyl, 4-chlorophenyl,  $\alpha$ - or  $\beta$ -naphthyl, etc. Preferably, there are lower alkyl groups and aryl groups which may be substituted with lower alkyl groups and lower alkyl, lower alkoxy or halogens, and optimally there are lower alkyl groups.

The "protected amino group" in the definition in substituent group A is a group having 1 or 2 of the following protective groups protecting the amino group. As a protective group, any of those protective groups conventionally used to protect an amino group may be used without any special restriction, but preferably, there are the above "aliphatic acyl groups", the

above "aromatic acyl groups," the above "alkoxycarbonyl groups," the above "alkenyloxy carbonyl groups," the above "aralkyloxy carbonyl groups," the above "silyl groups" and the above "aralkyl groups," and optimally there are aliphatic acyl groups, aromatic acyl groups and silyl groups.

The "protected group" in the "protected mercapto groups" in the definition of substituent group A may be any of the protective groups conventionally used to protect a mercapto group without any special restriction, but preferably the above "aliphatic acyl groups" and above "aromatic acyl groups" are used.

The "halogen atoms" in the definition of the substituent group A are fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Compound (I) of this invention may be in its salt form, and, specifically, there are inorganic salts, for example, hydrohalogenic acid salts such as, hydrofluoric acid salt, hydrochloric acid salt, hydrobromic acid and hydroiodic acid salts, nitrate, perchlorate, sulfate, phosphate, etc.; organic acid salts, for example, lower alkyl sulfonates such as methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, ethanesulfonate, etc., aryl sulfonates such as benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, etc., fumarate, succinate, citrate, tartarate, oxalate, maleate, etc.; and amino acid salts such as glutamate, aspartate, etc.

Compound (I) of this invention has asymmetric carbon atoms in the branch, consequently, there are stereoisomers of R and S configurations, respectively, and these isomers as well as their mixtures are also included in this invention.

Preferable examples of compound (I) of this invention are as follows.



- (1) Compounds in which  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are same or different hydrogen atoms, lower alkyl groups, lower alkoxyl groups, protected hydroxyl groups, protected amino groups or halogen atoms.
- (2) Compounds in which  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are same or different hydrogen atoms, alkyl groups having 1-3 carbon atoms, alkoxyl groups having 1-3 carbon atoms, aliphatic acyloxyl groups, aliphatic acylamino groups or halogen atoms.
- (3) Compounds in which  $R^2$  or/and  $R^3$  are same of different lower alkoxyl groups.
- (4) Compounds in which  $R^2$  or/and  $R^3$  are same of different alkoxyl groups having 1-3 carbon atoms.
- (5) Compounds in which  $R^{[illegible]}$  is a hydrogen atom or lower alkyl group.
- (6) Compounds in which  $R^{[illegible]}$  is a hydrogen atom or alkyl group having 1-3 carbon atoms.
- (7) Compounds in which  $R^{[illegible]}$  is a lower alkyl group, aryl group, aryl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A, aralkyl group, aralkyl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A or a heteroaryl group.
- (8) Compounds in which  $R^{[illegible]}$  is an aryl group, aryl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A, aralkyl group or aralkyl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A.
- (9) Compounds in which  $R^{[illegible]}$  is an aryl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A or aralkyl group substituted with 1-3

substituents selected from the following substituent group A.

- (10) Compounds in which R?<sup>[illegible]</sup> is a lower alkyl group, aryl group, aryl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A', aralkyl group, aralkyl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A' or a heteroaryl group.
- (11) Compounds in which R?<sup>[illegible]</sup> is an aryl group, aryl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A', aralkyl group or aralkyl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A'.
- (12) Compounds in which R?<sup>[illegible]</sup> is an aryl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A' or aralkyl group substituted with 1-3 substituents selected from the following substituent group A'.
- (13) Compounds in which R?<sup>[illegible]</sup> is an aryl or aralkyl group substituted with 1-3 of lower alkoxyl groups or halogen atoms.
- (14) Compounds in which A is a sulfur atom or group represented by the general formula NR<sup>7</sup> (where R<sup>7</sup> is a hydrogen atom or lower alkyl group).
- (15) Compounds in which A is a sulfur atom or group represented by the general formula NR<sup>7</sup> (where R<sup>7</sup> is a hydrogen atom or alkyl group having 1-3 carbon atoms).
- (16) Compounds in which A is a sulfur atom or group represented by the general formula NH.

#### Substituent group A

Lower alkyl groups, lower alkoxy group, hydroxyl group, protected hydroxyl group, amino group, substituted amino groups, protected amino group, mercapto group, protected mercapto group, halogen atoms and aralkyl groups.

#### Substituent group A'

Lower alkyl groups, lower alkoxy groups and halogen atoms.

Typical examples of the compound of this invention are, for example, those shown in Table I, but this invention is not necessarily limited to these compounds.

Incidentally, in the table, Ph is a phenyl group, Bz is a benzyl group, and Py is a pyridyl group (Py-3- is a pyridyl group bound at position 3).

Table I

//Insert the chemical formula a//

or

//Insert the chemical formula b//

\*

//insert Table, p. 7//

Key: 1      Example compound No.

//insert Table A, p. 8//

/8

Key: 1      Example compound No.

//insert Table B, p. 8//

/8

Key: 1      Example compound No.

//insert Table C, p. 8//

/8

Key: 1      Example compound No.

//insert Table D, p. 8//

/8

Key: 1      Example compound No.



//insert Table A, p. 9//

/9

Key: 1      Example compound No.

//insert Table B, p. 9//

/9

Key: 1      Example compound No.

//insert Table C, p. 9//

/9

Key: 1      Example compound No.

//insert Table D, p. 9//

/9

Key: 1      Example compound No.

//insert Table A, p. 10//

/10

Key: 1      Example compound No.

//insert Table B, p. 10//

/10

Key: 1      Example compound No.

//p. 531, top right column//

//insert Table C, p. 10//

/10

Key: 1      Example compound No.

//insert Table D, p. 10//

/10

Key: 1      Example compound No.



//insert table, top left p. 11//

/11

Among those compounds shown as examples, those preferable compounds are

//insert numbers//

, 313 and 318.

The optimal compounds are 1, 18, 55, 66, 70, 71, 72, 77, 111, 116, 146, 156, 169 and 184.

The  $\alpha$ -sulfinyl-substituted acetamide derivative of this invention can be produced by the method described as follows.

//insert formulas	1 <sup>st</sup> step
//p. 11 Insert the formula.//b	2 <sup>nd</sup> step
//p. 11 Insert the formula.//c	3 <sup>rd</sup> step
//p. 11 Insert the formula.//d	

In the above formulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup>, and A are same as those shown above, X and Y may be same or different, and they are dissociation groups, for example, halogen atoms such as chlorine, bromine and iodine; lower alkane sulfonyloxy groups such as methanesulfonyloxy, ethanesulfonyloxy, etc.; halogeno lower alkane sulfonyloxy groups such as trifluoromethanesulfonyloxy, pentafluoroethanesulfonyloxy, etc.;

/12

and aryl sulfonyloxy groups such as benzenesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy, etc.

The 1<sup>st</sup> step is a process to produce an acetamide derivative (3) by carrying out the reaction of an active derivative (1) of acetic acid and amine compound (2) in a solvent in the presence or absence of a base.

As a solvent usable in this case, any of those solvents not involved in the reaction and capable of dissolving the starting materials to some extent is usable without any special restriction, but preferably, there are aliphatic hydrocarbons such as hexane, heptane, etc.; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, etc.; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, etc.; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, etc.; amides such as dimethyl formamide, dimethyl acetamide, hexamethylphosphorotriamide, etc.

As a base usable in the reaction, any of those bases conventionally usable in reactions as a base are usable without any special restriction, but preferably there are inorganic bases, for example, alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, etc.; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, etc.; and alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide, etc.; as well as organic bases such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), etc.

The reaction is carried out at a temperature in the range of -20°C to 80°C, preferably in the range of 0°C-50°C.

The reaction time may be different depending mostly on the reaction temperature, kind of raw materials and solvent, etc., but, it is generally in the range of 1-20 h.

After completing the reaction, the desired compound of this invention is collected from the reaction mixture using conventional procedures. For example, the reaction mixture is suitably neutralized and if there is any insoluble component, it is filtered off. Subsequently, an organic solvent immiscible with water is added to carry out washing with water, and the solvent is distilled off. If necessary, the compound of this invention obtained can be further purified by carrying out, for example, recrystallization, reprecipitation, chromatography, etc.

The 2<sup>nd</sup> step is a process to produce a sulfide compound (5) by carrying out the reaction of the acetamide derivative (3) prepared in the 1<sup>st</sup> step and mercaptan derivative (4) in a solvent in the presence of a base.

As a solvent usable in this case, any of those solvents not involved in the reaction and capable of dissolving the starting materials to some extent are usable without any special restriction, but preferably there are halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, etc.; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, etc.; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, etc.; amides such as dimethyl formamide, dimethyl acetamide, hexamethylphosphorotriamide, etc.; and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide, sulfolane, etc.

As a base usable in the reaction, any of those bases conventionally usable in reactions as a base are usable without

any special restriction, but preferably there are inorganic bases, for example, alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, etc.; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, etc.; alkali metal hydrides such as lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, etc.; and alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide, etc.; as well as alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, etc.; organic bases such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), etc.; and organometallic bases such as butyllithium, lithium diisopropylamide, etc. /13

The reaction is carried out at a temperature in the range of 0°C-100°C, preferably in the range of 20°C-60°C.

The reaction time may be different depending mostly on reaction temperature, kind of raw materials and solvent, etc., but it is generally in the range of 1 to 20 h.

After completing the reaction, the desired compound of this invention is collected from the reaction mixture using conventional procedures. For example, the reaction mixture is suitably neutralized and if there is any insoluble component, it is filtered off. Subsequently, an organic solvent not miscible with water is added to carry out washing with water, and the solvent is distilled off. If necessary the compound of this invention obtained can be further purified by carrying out, for example, recrystallization, re-precipitation, chromatography, etc.

The 3<sup>rd</sup> step is a process for the production of a desired compound (6) of this invention by carrying out oxidation of the sulfur atom of the sulfide compound prepared in the 2<sup>nd</sup> step with an oxidizing agent in a solvent and if the R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and/or R<sup>6</sup> group has protected hydroxyl group, protected amino group and/or protected mercapto group, removing the protective group.

As a solvent usable in the main step, any of those solvents not involved in the reaction and capable of dissolving the starting materials to some extent are usable without any special restriction, but preferably, there are water; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, etc.; esters such as ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate, diethyl carbonate, etc.; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, etc.; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol, etc.; and organic acids such as acetic acid, etc.

As a usable oxidizing agent, any of those oxidizing agent conventionally used for oxidation may be used without any special restriction, but preferably there are aqueous hydrogen peroxide; organic peracids such as peracetic acid, m-chlorobenzoic acid, etc.; vanadium complexes such as t-butylhydroperoxide-vanadium(IV)oxyacetylacetonate, etc.; manganese oxides such as manganese dioxide, etc.; chromic acids such as chromic acid, etc.; chromic acid complexes such as chromic acid-sulfuric acid complex, chromic acid-pyridine complex, etc.; inorganic peroxides, for example, ruthenium oxides such as ruthenium tetraoxide, etc., and chlorites such as potassium chlorite, sodium chlorite, etc.; and reagent; used for DMSO oxidation (complex of dimethyl sulfoxide with dicyclohexylcarbodiimide, oxalyl chloride, acetic anhydride or

phosphorus pentoxide or pyridine-anhydrous sulfuric acid complex).

The reaction is carried out at a temperature in the range of 0°C-100°C, preferably in the range of 10°C-50°C.

The reaction time may be different depending mostly on reaction temperature, kind of raw materials and solvent, etc., but it is generally in the range of 1-20 h.

An optional process of protective group removal is carried out using a suitable method depending on the kind of protective group used, but it is generally carried out using a method of the art known in this field as follows.

If the protective group used for the hydroxyl group is a silyl group, it is generally removed by treatment with a compound such as tetrabutylammonium fluoride forming a fluoride anion. The reaction solvent used in this case is not especially restricted as long as it does not inhibit the reaction, but the use of ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, etc., are preferable. The reaction temperature and time are not especially restricted, but the reaction is generally carried out at room temperature for 10-18 h.

If the protective group for the hydroxyl group is an aralkyl or aralkyloxycarbonyl group, it can generally be removed by allowing it to come into contact with a reducing agent. For example, the catalytic reduction reaction is carried out at room temperature using a catalyst such as palladium-carbon, platinum, Raney nickel, etc. The reaction is carried out in the presence of a solvent, and, as a solvent usable in this reaction, there is no special restriction as long as it is not involved in the reaction. For example, there are alcohols such as methanol, ethanol, etc., ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, etc.,

aliphatic acids such as acetic acid, etc., and mixtures of these organic solvents with water. The reaction temperature and reaction time depend on the starting materials, reducing agent, etc., but the reaction is generally carried out at a temperature in the range for 0°C to room temperature for 5 min to 12 h.

Furthermore, it is also possible to remove the protective group by allowing metallic lithium or sodium to act at a temperature in the range of -78°C to -20°C in liquid ammonia or alcohol; such as methanol or ethanol.

In addition, it is also possible to remove the protective group using aluminum chloride-sodium iodide or an alkylsilyl halide such as trimethylsilyl iodide, etc. The reaction is carried out in the presence of a solvent. As a reaction solvent, any solvent is usable as long as it is not involved in the reaction, but preferably there are nitriles such as acetonitrile, etc., halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, etc., and their mixtures. The reaction temperature is different depending on the starting materials, etc., but in general, it is in the range of 0-50°C.

Incidentally, aluminum chloride-sodium iodide is optimally used.

If the protective group of the hydroxyl group and/or mercapto group is an aliphatic acyl group, aromatic acyl group or alkoxycarbonyl group, the compound may be treated with a base in the presence of a solvent to remove the protective group. As a base usable in this case, any base is usable without any special restriction as long as it is not involved in the reaction, but preferably the reaction is carried out using a base selected from metal alcoholates, aqueous ammonia, alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, etc., alkali metal



hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc., and concentrated ammonia-methanol. As a solvent usable in this case, any solvent conventionally usable for hydrolyses is usable without any special restriction, and preferably, there are water, alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, etc., ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, etc., and their mixtures with water. The reaction temperature and time are different depending on the starting materials, base used, etc., with no special restriction, but, to inhibit side reactions, the reaction is generally carried out at a temperature in the range of 0°C-150°C for 1-10 h.

If the protective group for the hydroxyl group is an alkoxymethyl group, tetrahydropyranyl group, tetrahydrothiopyranyl group, tetrahydrofuranyl group, tetrahydrothiofuranyl group or substituted ethyl group, the protective group can generally be removed by simply treating with an acid in a solvent. As an acid usable in this case, there are preferably hydrochloric acid, acetic acid-sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid, acetic acid, etc., and it is also possible to use a strongly acidic cation exchange resin such as Dowex 50W. As a solvent usable in this case, any solvent as long as it is not involved in the reaction is usable without any special restriction, and preferably there are water, alcohols such as methanol, ethanol, etc., ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, etc., and their mixtures with water. The reaction temperature and time are different depending on the starting materials, acid used, etc., with no special restriction, but the reaction is generally carried out at a temperature in the range of 0°C-50°C for 10 min to 18 h.

If the protective group for the hydroxyl group is an alkenyloxycarbonyl group, it can be removed by treating with a

base under the same conditions as those used for the above removal reaction if the protective group for the hydroxyl group is an aliphatic acyl group, aromatic acyl group or alkoxycarbonyl group.

Incidentally, in the case of an allyloxycarbonyl group, the method using vanadium and triphenylphosphine or nickel tetracarbonyl is convenient, and the reaction can be carried out with few side reactions. /15

Incidentally, if the above procedures for removing the protective group for the hydroxyl and/or mercapto group are carried out, the protective group for the amino group may be simultaneously removed.

The above reaction for removing the protective group for the hydroxyl, mercapto and amino groups may be carried out successively with no particular order.

If the protective group of the amino group is a silyl group, the same removal reaction as that described above for the removal of a silyl group when it is a protective group for the hydroxyl group may be carried out.

If the protective group for the amino group is an aliphatic acyl group, aromatic acyl group, or alkoxycarbonyl group, it can be removed by treating the compound with an acid or base in the presence of an aqueous solvent. As acids usable in this case, there are hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and hydrobromic acid, and as a base, any base may be used with no special restriction as long as it does not affect other portions of the compound, but preferably there are alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, etc., alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc., and concentrated ammonia-methanol for carrying out the reaction.

As a solvent usable in this case, any solvent conventionally usable for hydrolyses is usable without any special restriction, and preferably there are water, alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, etc., ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, etc., and their mixtures with water. The reaction temperature and time are different depending on the starting materials, base used, etc., with no special restriction, but to inhibit the side reactions, the reaction is generally carried out at a temperature in the range of 0°C-150°C for 1-10 h.

If the protective group for the amino group is an aralkyl or aralkyloxycarbonyl group, the same reaction is used in the removal reaction as when the protective group for the hydroxyl group is an aralkyl group or aralkyloxycarbonyl group described above.

If the protective group for the amino group is an alkenyloxycarbonyl group, it can generally be removed by treating with a base and carrying out the same reaction as the removal reaction when the protective group for the amino group is an aliphatic acyl group, aromatic acyl group or alkoxycarbonyl group. Incidentally, in the case of an aryloxycarbonyl group, the removal method using palladium and triphenylphosphine or nickel tetracarbonyl is convenient, and the reaction can be carried out with few side reactions.

After completing the reaction, the desired compound of this invention is collected from the reaction mixture using conventional procedures. For example, the reaction mixture is suitably neutralized, and, if there is any insoluble component, it is filtered off. Subsequently, an organic solvent not miscible with water is added to carry out washing with water, and the solvent is distilled off. If necessary the desired compound of

this invention obtained can be further purified by carrying out, for example, recrystallization, reprecipitation, chromatography, etc.

## Effects

### In vitro $H^+K^+$ -ATPase inhibitory activity

A microsome fraction prepared from the fresh fundus gland of from pigs using the method of Saccomani [J. Biol. Chem., 251, 7690 (1976)] was used as an  $H^+K^+$ -ATPase enzyme sample. To 10  $\mu$ L of a solution prepared by dissolving a test compound in dimethyl sulfoxide, 0.9 mL of 40 mM Tris-acetic acid buffer solution (2 mM magnesium chloride, 20 mM potassium chloride, pH 7.4) containing 20-40  $\mu$ g of the enzyme sample, and the reaction was carried out at 37°C for 30 min. The enzymatic reaction was initiated by adding 0.1 mL of 20 mM ATP $\cdot$ 2Na solution, and the reaction was carried out at 37°C for 8 min. The reaction was stopped by adding 1 mL of a 10% trichloroacetic acid containing 100 mg of activated carbon. The reaction mixture was centrifuged (3,000 rpm for 15 min), and the colorimetric quantitative determination of the inorganic phosphate concentration in the supernatant was carried out using Fiske-Sabbarow's method [J. Biol. Chem., 66, 375 (1925)]. Furthermore, the amount of inorganic phosphate was also determined in the reaction mixture in the absence of 20 mM potassium chloride, and the result was subtracted from the amount determined in the presence of 20 mM potassium chloride to determine the  $H^+K^+$ -ATPase activity.

/16

From the results obtained for the control and various concentrations of the test compound, the inhibition rate % was

determined, and the H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibition rate or the 50% inhibition concentration (IC<sub>50</sub>) was determined.

The results obtained are summarized in the following table.

//insert unnumbered table p. 16//

Key: 1      Application example No.  
      2      Omeprazole

As described above, the novel  $\alpha$ -sulfinyl-substituted acetamide derivative of this invention has an excellent H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitory activity showing gastric acid secretion inhibitory action and antiulcer action, and it is a useful as a drug for the digestive system without any toxicity.

The formulation of the compound of this invention is, for example, oral formulation such as tablets, capsules, granules, powders, syrups, etc., or nonoral formulation such as injectables suppositories, etc. These formulations can be prepared using additives such as excipients, binders, disintegrants, lubricants, stabilizers, flavors, etc., and known procedures. The dose is different depending on symptoms, age, etc., but the adult daily dose is generally in the range of 50-200 mg/kg of body weight administered once or divided into several portions.

This invention is specifically explained in detail using application examples as follows.

Application Example 1 $\alpha$ -Benzoimiadzorylsulfinyl-p-methoxyphenylacetamide

In 30 mL of methanol, 2.2 g of 2-mercaptobenzoimidazole and 3.4 g of p-methoxyphenylchloroacetamide were dissolved, and 3.4 g of a methanol solution of 28% sodium methoxide was added in drops while cooling over an ice bath. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, the crystals precipitated were collected by filtration and washed with cold methanol and subsequently cold water to obtain 4 g of a sulfide.

Melting point: 206°C

Oxidation method (a)

In methanol:methylene chloride (1:2), 2.3 g of the sulfide prepared was dissolved, 2 mL of t-butylhydroperoxide and 100 mg of vanadium(IV)oxyacetylacetate were added, and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. The solvent was distilled off under vacuum, the residue was applied to flash chromatography (silica gel), and eluted with methylene chloride to obtain 1 g of the title product.

Oxidation method (b)

The sulfide obtained was dissolved in tetrahydrofuran:methylene chloride:methanol (30:50:15), 1 equivalent of m-chloroperbenzoic acid was used to carry out the oxidation reaction for 10 min, and from the reaction mixture solution, the title product was obtained as a crystal with an isolation yield of 85%.

Melting point: 163-167°C (decomposition)

NMR spectrum (60 MHz, deuterated dimethyl formamide)  $\delta$  ppm: 3.74 (3H,s), 4.26 (1H,d, J = 12 Hz), 4.45 (1H, d, J = 12 Hz), 6.6-8.2 (8H,m)

Rf value: 0.25 (methylene chloride:methanol = 20:1)

### Application Example 2

#### $\alpha$ -Benzothiazolylsulfinyl-p-methoxyphenylacetamide

In 25 mL of dimethyl formamide:tetrahydrofuran (1:1), 2.5 g /17 of 2-mercaptobenzothiazole and 3 g of p-methoxyphenylchloroacetamide were dissolved, 750 mg of 50% sodium hydride was added while cooling over an ice bath, and the mixture was stirred overnight. Ethyl acetate was added, the mixture was washed with water repeatedly for 3 times, subsequently dried over magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under vacuum to obtain 4 g of crystal.

Melting point: 127°C

Rf value: 0.45 (cyclohexane:ethyl acetate = 4:1)

300 mg of the sulfide prepared were dissolved in methylene chloride, 0.4 mL of t-butylhydroperoxide and 20 mg of vanadium(IV)oxyacetylacetonate were added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. Subsequently, the solvent was distilled off under vacuum, the residue was applied to flash chromatography (silica gel) and eluted with methylene chloride to obtain 150 mg of the title compound.

Melting point: 174-175°C (decomposition)

NMR spectrum (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.75 (3H,s), 4.0 (1H,d, J = 15 Hz), 4.32 (1H,d, J = 15 Hz), 6.8-8.2 (8H,m)

Infrared absorption spectrum (Nujol)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1671, 1605, 1550, 1510, 1375, 1225, 1040

Mass spectrum m/e: 346

### Application Example 3

#### $\alpha$ -Benzoimidazolylsulfinyl-3,4,5-trimethoxyphenylacetamide

In 6 mL of dimethyl formamide, 1.2 g of 2-mercaptobenzoimidazole was dissolved, 388 mg of sodium hydride (50%) was added while cooling over an ice bath, and the mixture was stirred for 20 min. Subsequently, 2.1 g of 3,4,5-trimethoxyphenylchloroacetamide was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Ethyl acetate was added, the mixture was washed repeatedly for 3 times, and the solvent was distilled off under vacuum to obtain 1.8 g of a sulfide, which was a coupling [sic; coupled] product.

Melting point: 175°C

In 20 mL of methylene chloride, 373 mg of the sulfide prepared was dissolved, 151 mg of m-chloroperbenzoic acid was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The crystal; precipitated were collected by filtration and washed with cold methylene chloride and ether to obtain 60 mg of the title compound.



Melting point: 185°C

NMR spectrum (60 MHz, deuterated dimethyl formamide)  $\delta$  ppm: 3.70 (3H,s), 3.77 (3H,s), 4.28 (1H,d, J = 15 Hz), 4.50 (1H,d, J = 15 Hz), 7.0-8.2 (6H)

#### Application Example 4

##### $\alpha$ -Benzoimidazolylsulfinyl-3,4,5-trimethoxyphenylpropylamide

In 25 mL of dimethyl formamide, 1.8 g of 2-mercaptobenzothiazole and 3.8 g of  $\alpha$ -bromo-3,4,5-trimethoxyphenylpropylamide were dissolved, and 600 mg of sodium hydride (50%) were while cooling over an ice bath added. After stirring at room temperature for 2 h, ethyl acetate was added, the organic phase was washed 3 times with water, dried over magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under vacuum. The residue was purified by flush chromatography, and 2.8 g of a sulfide, which was a coupling product, was obtained from a fraction corresponding to an R<sub>f</sub> value of 0.5 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1).

2.3 g of the sulfide prepared were dissolved 100 mL of methylene chloride and 10 mL of methanol, and, while cooling over an ice bath, 1.52 g of m-chloroperbenzoic acid was added, and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was washed with an aqueous solution of sodium bicarbonate and subsequently water and dried over magnesium sulfate. The solvent was distilled off under vacuum, the residue was applied to flush chromatography, and 1.5 g of the title compound was obtained from a fraction with an R<sub>f</sub> value of 0.25 (cyclohexane:ethyl acetate = 1:1).

Melting point: 215°C (decomposition)

NMR spectrum (60 MHz, CDCl<sub>3</sub> + deuterated methanol)  $\delta$  ppm: 1.64 (3H,d, J = 7 Hz), 4.63 (1H,q, J = 7 Hz), 3.75 (3H,s), 3.72 (3H,s, /18 X 2), 7.2-7.9 (6H)

#### Application Example 5

#### $\alpha$ -Benzoimidazolylsulfinyl-(2,6-dimethoxy)pyridine-3-ylacetamide

195 mg 2-mercaptobenzoimidazole and 300 mg of (2,6-dimethoxy)pyridine-3-ylchloroacetamide were dissolved in 5 mL of dimethyl formamide, 62 mg of sodium hydride (50%) were added while cooling over an ice bath. After stirring at room temperature for 3 h, ethyl acetate was added, the organic phase was washed 3 times with water, dried over magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under vacuum. The residue was applied to flush chromatography to obtain 300 mg of a sulfide which was a coupling product from a fraction corresponding to an R<sub>f</sub> value of 0.6 (methylene chloride:ethyl acetate = 2:1).

300 mg of the sulfide prepared were dissolved in 5 mL of methylene chloride, and while cooling over an ice bath, 151 mg of m-chloroperbenzoic acid was added. The crystal's precipitated after stirring at room temperature for 15 h were collected by filtration and washed with ice-cooled methylene chloride and ether to obtain 160 mg of the title compound.

NMR spectrum (60 MHz, deuterated dimethyl formamide + deuterated methanol)  $\delta$  ppm: 3.82 (3H,s), 3.85 (3H,s), 4.01 (2H,brs), 6.27 (1H,d,J = 8 Hz), 8.19 (1H,d, J = 8 Hz), 7.1-8.0 (4H,m)

Application Example 6 $\alpha$ -Benzoimidazolylsulfinyl-(6-methoxy)pyridine-3-ylacetamide

224 mg of 2-mercaptobenzoimidazole and 300 mg of (6-methoxy)pyridine-3-ylchloroacetamide were dissolved in 4 mL of dimethyl formamide, 90 mg of sodium hydride (50%) were added while cooling over an ice bath and the mixture was stirred at room temperature for 5 h. Ethyl acetate was added, the organic phase was washed 3 times with water and dried over magnesium sulfate. The solvent was distilled off under vacuum, the residue was applied to silica gel preparative TLC to obtain 300 mg of a sulfide which was a coupling product from a fraction corresponding to an R<sub>f</sub> value of 0.3 (methylene chloride:ethyl acetate = 1:1).

Melting point: 227°C

150 mg of the sulfide prepared were dissolved in 5 mL of tetrahydrofuran, and, while cooling over an ice bath, 0.23 mL of t-butylhydroperoxide and 38 mg of vanadium (IV)oxyacetylacetate were added. After stirring at room temperature for 15 h, the solvent was distilled off, the residue was applied to silica gel preparative TLC to obtain 45 mg of the title compound from a fraction corresponding to R<sub>f</sub> value of 0.1 (ethyl acetate).

Melting point: 163°C

NMR spectrum (60 MHz, deuterated dimethyl formamide)  $\delta$  ppm: 3.83 (3H,s), 4.39 (2H,brs), 6.6-8.3 (7H,m)

Infrared absorption spectrum (Nujol)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1640, 1460, 1375,  
1040